

# Tissue engineering induction rack for repairing peripheral nerve

Publication number: CN1339289 (A)  
 Publication date: 2002-09-13  
 Inventor(s): YANG SHENGUO [CN]; HOU JIANWEI [CN]; BEI JIANZHONG [CN]  
 Applicant(s): CHINESE ACAD INST CHEMISTRY [CN]  
 Classification:  
 - International: A61F2/00; A61L27/00; A61L27/14; A61L27/50; A61F2/00; A61L27/00; A61L27/00; A61L27/14; A61L27/50  
 - European: CN20001023465 20000817  
 Application number: CN20001023465 20000817  
 Priority number(s): CN20001023465 20000817

Also published as:

 CN1156253 (C)

## Abstract of CN 1339289 (A)

The present invention relates to a kind of nerve regenerating induction rack made of biologically degradable polymer composite. The composite includes natural and/or synthetic biological degradable polymer material with nerve regenerative promoting growth factor or cell, is double-layered porous structure and has 2-4 holes of 0.2 mm diameter in the places 2.5 mm apart from the two ends. the nerve regenerating induction rack of the present invention is used in the repair and reconstruction of various broken and separated peripheral nerve.

.....  
 Data supplied from the espacenet database — Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61F 2/00

A61L 27/00 A61L 27/50

A61L 27/14

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00123465. X

[43] 公开日 2002 年 3 月 13 日

[11] 公开号 CN 1339289A

[22] 申请日 2000. 8. 17 [21] 申请号 00123465. X

[71] 申请人 中国科学院化学研究所

地址 100080 北京市海淀区中关村北一街 2 号

共同申请人 河南省人民医院

[72] 发明人 王身国 侯建伟 贝建中 王宏鹤

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限公司

代理人 胡交宇

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图页数 1 页

[54] 发明名称 周围神经修复用组织工程诱导支架

[57] 摘要

本发明涉及一种由生物降解高分子的组合物制成的神经再生诱导支架,本发明的神经再生诱导支架组合物中包括天然或合成生物降解高分子材料、或两者的共混物,具有双层孔结构、材料中包含有促进神经再生功能的生长因子或细胞、且在离两端为 2.5 毫米处有 2—4 个直径为 0.2 毫米的小孔。本发明的神经再生诱导支架用于各种断离周围神经的修复重建。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

## 权 利 要 求 书

5       1. 一种由生物降解高分子材料制成的用于周围神经修复的组织工程诱导支架。其特征在于，它是一种其直径与周围神经的直径相适应的管状结构，在该管状结构的两端具有固定神经的小孔。

2. 按照权利要求 1 所述的组织工程诱导支架，其特征在于，所述的管状结构具有双层孔结构，外层孔结构具有直径为 500 纳米至 100 微米  
10    的微孔，内层孔结构具有直径为 1 纳米至 300 纳米的微孔，并且内层孔和外层孔是相通的。

3. 按照权利要求 1 所述的组织工程诱导支架，其特征在于，构成该管状结构的材料中包含有促进神经再生功能的生长因子或细胞。

4. 按照权利要求 3 所述的组织工程诱导支架，其特征在于，每毫米  
15    的管状结构中所述的促进神经再生功能的生长因子的含量为 5-500 单位。

5. 按照权利要求 1 所述的组织工程诱导支架，其特征在于，所述的管状结构具有三层孔结构，外层孔结构具有直径为 500 纳米至 100 微米的微孔，中层孔结构具有直径为 1 纳米至 300 纳米的微孔和内层孔结构具有直径为 1 纳米至 300 纳米的微孔，并且外层孔，中层孔和内层孔之  
20    间是相通的，其中所述的内层孔结构中含有促进神经再生功能的生长因子或细胞。

6. 按照权利要求 5 所述的组织工程诱导支架，其特征在于，每毫米的管状结构中所述的促进神经再生功能的生长因子的含量为 5-500 单位。

7. 按照权利要求 1 所述的组织工程诱导支架，其特征在于，所述的  
25    生物降解高分子材料选自聚 L-乳酸 (PLLA)、聚 DL-乳酸 (PDLLA)、共聚 (L-乳酸/DL-乳酸) (PLLA-co-PDLLA)、聚乙醇酸 (PGA)、共聚 (乳酸/乙醇酸) (PLGA)、聚己内酯 (PCL)、(乙醇酸/乳酸/己内酯) 三元共聚物 (PGLC)、聚己内酯/聚醚嵌段共聚物 (PCE)、聚己内酯/聚醚/聚乳酸三元共聚物 (PCEL)、聚羟基酸 (PHA)、壳聚糖、明胶、胶原蛋白、  
30    藻酸盐、纤维素衍生物、以及它们的混合物。

8. 按照权利要求 3 或 5 所述的组织工程诱导支架, 其特征在于, 所述的生长因子是神经生长因子 (NGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF) 或硷性成纤维细胞生长因子 (b-FGF); 所述的细胞是雪旺细胞或神经细胞。

- 5 9. 按照权利要求 2 所述的组织工程诱导支架, 其特征在于, 所述的管状结构的内径为 1—10 毫米, 外径为 1.1—20 毫米; 其壁厚为 0.1—5 毫米, 呈大孔结构的外层厚度 0.09—4.99 毫米, 呈小孔结构的内层厚度 0.01—1.0 毫米, 该支架的长度为 10—200 毫米。

## 5 周围神经修复用组织工程诱导支架

本发明涉及一种用于周围神经修复的组织工程诱导支架。

组织工程是材料科学的一个新分支，是将工程学原理同细胞学和组织生物学原理结合在一起以研究可替代有缺陷（已老化、受损伤或病态）  
10 的人工组织和器官的科学，从而制备最终能替代它们的人体组织和器官。由于通过组织工程可以改进人们的生活质量、具有显著的科学性、社会性和潜在的商业性，因此成为边缘科学的前沿。

神经系统是人体中最重要的器官，由中枢神经和周围神经二大部分所组成。中枢神经是脑和脊髓，周围神经则是由离开脑和脊髓的神经纤维在由结缔组织连接、包裹组成粗细不等的神经束的基础上，再由结缔组织进一步包裹而形成的（肉眼可见的）神经束的集合体。组成周围神经的神经束则有感觉神经束和运动神经束之分，感觉神经束起感受各种刺激、且将其转变为神经兴奋和向中枢传导的作用；运动神经束则起着支配和调节肌肉的收缩和腺体分泌的作用。神经一旦受到损伤，受其支配的器官正常功能（运动功能或感觉功能）也会随之受到影响，且只有在神经得到完全修复（即运动神经束和感觉神经束同时得到修复）的情况下，器官的正常功能才能得到完全的恢复。

神经的特点是：（1）具有再生能力，断离后能以约1毫米/天的速度从近端向远端生长；（2）没有穿透能力，神经的再生一遇到障碍就会中止；（3）没有弹性，断离的神经是不能人为地拉伸后连接的；（4）只有相同种类的神经束进行吻合修复后，神经的功能才能得到恢复。由于至今人们还无法用肉眼或仪器设备去正确地分辨神经的运动神经束和感觉神经束，无法人为地通过手术的方法去正确地实现同类神经束的吻合修复，所以神经修复基本上是机体的自我修复过程。为此，通过组织工程去实现神经修复的难度极大。

- 周围神经的损伤一般可区分为断端间无缺损的损伤和断端间有缺损的损伤两类。对于断端间无缺损的损伤目前主要是通过外膜吻合、束膜吻合、CO<sub>2</sub>激光焊接、粘合剂粘接等手术方法直接进行吻合修复的。由于人们还不能正确地区分运动神经束和感觉神经束，因此这样的修复方法不可能准确地实现同类神经束断端的对合，结果常常造成神经束之间重叠、扭曲、偏位、嵌顿和滑脱，以及吻合口部结缔组织增生等阻碍近端轴突再生和恢复等不良的神经修复后果。对于断端间有缺损的损伤，由于断端神经胶质的增生和外围神经结缔组织的增生会形成瘢痕组织，从而阻碍再生神经纤维的向前生长，使再生纤维达不到原位而失去功能。因此为防止过多的结缔组织在两断端间生长，必须移植他物填充或进行桥接诱导修复。

- 自1891年Hutes首次提出了外膜综合修复周围神经损伤以来，各种各样神经修复方法已相继问世。例如用脱钙骨制成骨性管道、用冷冻干燥动脉、尼龙纤维架桥外裹静脉、用干羊膜管、静脉、用假性滑膜鞘、用合成微孔管等等，都产生了一定的疗效。特别是用硅胶管修复神经损伤已取得了很好的效果，证明了用人工实现神经修复的可能性。目前手术中所使用的诱导神经再生的导管主要由两类材料制成。一类是取自于自体的神经、骨骼肌、血管、膜管等天然的生物活性材料。这些材料虽然具有与肌体极好的相容性，但是存在有这些生物活性材料在缺血后管型塌陷、再生不良，和吸收疤痕组织增生、粘连等问题。另一类是如脱钙骨管、尼龙纤维管、硅胶管、聚氨酯管等非生物材料。这些材料虽然能为神经再生起到通道作用，但由于它们不能在体内被降解和吸收，在神经修复后会成为异物对神经产生刺激、使神经产生异物反应，因此必须再行二次手术将其取出。

- 近十年来，随着分子生物学的迅猛发展，对于神经修复的研究重点已从对神经修复技术的研究转向为对神经再生的研究。虽然大量有关神经再生的基础研究已见有报道，但至今都只处于动物试验阶段，关键是因为至今还无法为受损神经创造一个既具有桥接诱导作用、又具有使受损神经免受周围组织机械的或组织学影响的屏障作用、并能从中得到充分营养的“微环境”。近年来国际上已开始了应用可生物降解的材料

进行神经损伤的修复研究，例如用乙交酯共聚物、用改性骨胶原、用乳酸-己内酯共聚物、用脱水交联明胶等材料制成管状物进行神经损伤的修复，然而由于这些材料在力学性能、降解和吸收速度等方面还存在着这样那样的问题，特别是无法为受损神经提供所需要的营养，因此迟迟没能进入临床。

本发明的目的是提供一种用于周围神经修复的组织工程诱导支架。

本发明提供了一种由生物降解高分子材料制成的用于周围神经修复的组织工程诱导支架，它是一种其直径与周围神经的直径相适应的管状结构。所述的管状结构的两端最好具有用于固定神经的小孔。这些小孔可以是2—4个，直径为0.1-0.3毫米，并且离两端各为1.0-4.0毫米，从而可将神经再生诱导支架与断离神经的两端缝合连接，以防止断离神经的两端从神经再生诱导支架中脱出。

本发明的管状结构最好具有双层孔结构，外层孔结构具有直径为500纳米至100微米的微孔，内层孔结构具有直径为1纳米至300纳米的微孔，内层孔和外层孔是相通的。并且构成该管状结构的材料中最好包含有促进神经再生功能的生长因子或细胞。每毫米的管状结构中所述的促进神经再生功能的生长因子的含量最好为5-500单位。

本发明的管状结构还可以具有三层孔结构，外层孔结构具有直径为500纳米至100微米的微孔，中层孔结构具有直径为1纳米至300纳米的微孔和内层孔结构具有直径为1纳米至300纳米的微孔，并且外层孔，中层孔和内层孔之间是相通的，其中所述的内层孔结构中含有促进神经再生功能的生长因子或细胞。每毫米的管状结构中所述的促进神经再生功能的生长因子的含量为5-500单位。采用这种结构可以使促进神经再生功能的生长因子易于向管子的内部扩散，而不易向外扩散。

在本发明中，所述的生物降解高分子材料可为合成的脂肪族聚酯类高分子，它们是聚L-乳酸（PLLA）、聚DL-乳酸（PDLLA）、共聚（L-乳酸/DL-乳酸）（PLLA-co-PDLLA）、聚乙醇酸（PGA）、共聚（乳酸/乙醇酸）（PLGA）、聚己内酯（PCL）、（乙醇酸/乳酸/己内酯）三元共聚物（PGLC）、聚己内酯/聚醚嵌段共聚物（PCE）、聚己内酯/聚醚/聚乳酸三元共聚物（PCEL），以及其它聚羧基酸（PHA）等。所述的生物降解高

分子材料可为壳聚糖、明胶、胶原蛋白、藻酸盐或纤维素衍生物等或它们的共混物等天然高分子。

- 在本发明中，所述的生长因子可以是神经生长因子（NGF）、成纤维细胞生长因子（FGF）或硷性成纤维细胞生长因子（b-FGF）；所述的细胞可以是雪旺细胞或神经细胞。

在本发明中，所述的管状结构的内径可以为 1—10 毫米，外径可以为 1.1—20 毫米；其壁厚为 0.1—5 毫米，呈大孔结构的外层厚度 0.09—4.99 毫米，呈小孔结构的内层厚度 0.01—1.0 毫米，该支架的长度可以为 10—200 毫米，或更长。

- 本发明的一个特点是所述的神经再生诱导支架采用具有良好的生物相容性、具有一定强度、硬度和弹性的合成生物降解高分子材料，或天然生物降解高分子材料、或合成生物降解高分子材料同天然生物降解高分子材料共混物所制备。此类神经再生诱导支架在神经修复前可保持一定的强度、弹性和形状，因此可为神经再生起到通道作用，且在体内的生理条件下可以自然降解，从而被吸收或通过代谢而排出体外，因此既不会成为异物对神经产生刺激，也不会使神经产生异物反应，因此不需再行二次手术将其取出。

- 由生物降解高分子材料制备的神经再生诱导支架如果具有双层孔结构。即外层为大孔结构、使体液可以进入导管，同时也可使毛细血管可以长入、以供给再生神经以所需的营养物质，并且也起到提供强度的作用；而内层为紧密结构，可以起到防止结缔组织长入、以保证神经再生通道畅通的屏障作用。上述的孔结构是互相相通的结构，可以由上述的合成或天然生物降解高分子材料的无纺布物所形成，也可以是由上述的合成或天然生物降解高分子材料的海绵体所形成。上述的孔结构的大小和密度由控制溶液挥发速度的方法，或控制致孔剂量的方法，或通过控制织物密度的方法进行控制。

本发明的支架可用于各种断离周围神经的修复重建。这些周围神经可包括坐骨神经、肢体神经和各器官的神经。

#### 附图简要说明

- 图 1 表示本发明的具有双层孔结构管状结构；



图 2 表示本发明的具有三层孔结构管状结构;

图 3 表示本发明的具有固定神经的小孔的管状结构。

#### 实施例 1

共聚(乳酸/乙醇酸)(PLGA)(分子量 11 万)2 分,用二氯甲烷 23  
 5 分溶解后加入神经生长因子(NGF)万分之二分,搅拌均匀后在 4℃  
 冰箱消泡,而后将此含有神经生长因子的共聚(乙醇酸/L-乳酸)的二  
 氯甲烷溶液涂复于外径为 2 毫米的聚四氟乙烯模具上,控制气流速度,  
 使二氯甲烷挥发。待完全干燥后,再按上述方法在已干燥的涂层外再  
 涂复一层共聚(乳酸/乙醇酸)的二氯甲烷溶液。控制气流速度,使二  
 10 氯甲烷挥发后将。待完全干燥后再将此含有神经生长因子的共聚(乳  
 酸/乙醇酸)神经再生诱导支架从聚四氟乙烯模具上剥下,在室温真空  
 烘箱内保持 48 小时以完全除尽溶剂,得到内径为 2 毫米、壁厚为 0.2  
 毫米,其中呈大孔结构的外层厚度 0.15 毫米,呈小孔结构的内层厚度  
 0.05 的神经再生诱导支架。

15 截取 25 毫米由上述方法制得的神经再生诱导支架,并在距支架两  
 端 2.5 毫米处用热针各开 2 个直径为 0.2 毫米的小孔,在采用通常医用的  
 的 γ 射线辐照方法灭菌消毒后,分别套入已进入麻醉状态,且有 20 毫  
 米缺损、体重为 300 克左右的成年健康、雄性 SD 大鼠的坐骨神经(远、  
 近)两端,套入深度各为 2.5mm,然后用 11-0 号单丝尼龙显微缝合线  
 20 在距管边缘 2.5mm 处各缝一针与神经固定,最后进行肌肉和皮肤的缝  
 合。

经此神经再生诱导支架修复的大鼠坐骨神经吻合口愈合良好;术后  
 两个月神经再生诱导支架被完全吸收。再生神经剖面观察表明:神经  
 干的外膜较厚、纤维密集,轴突直径较粗,髓鞘较厚;吻合口处再生  
 25 神经纤维光滑平直、且再生神经纤维生长良好。

#### 实施例 2

按实施例 1 的方法与步骤,但采用聚 DL-乳酸(PDLLA)(分子量  
 6 万)3 分,二氯甲烷 22 分和碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)万分之  
 五分制备得到的得到内径为 1 毫米、壁厚为 0.15 毫米,其中呈大孔结  
 30 构的外层厚度 0.13 毫米,呈小孔结构的内层厚度 0.02 的神经再生诱导

支架。

截取 10 毫米由上述方法制得的神经再生诱导支架，并在距支架两端 2.5 毫米处用热针各开 2 个直径为 0.2 毫米的小孔，在采用通常医用的环氧乙烷方法灭菌消毒后，分别套入已进入麻醉状态、且有 5 毫米缺损、体重为 300 克左右的成年健康、雄性 SD 大鼠的尺神经（远、近）两端，套入深度各为 2.5mm，然后用 11-0 号单丝尼龙显微缝合线在距管边缘 2.5mm 处各缝一针与神经固定，最后进行肌肉和皮肤的缝合。

经此神经再生诱导支架修复的大鼠坐骨神经吻合口愈合良好；术后三个月神经再生诱导支架被完全吸收。再生神经剖面观察表明：神经干的外膜较厚，纤维密集，轴突直径较粗，髓鞘较厚；吻合口处再生神经纤维光滑平直、且再生神经纤维生长良好。

#### 实施例 3

按实施例 1 的方法与步骤，但采用（按中国发明专利申请号 99105984.0 方法制备的）（乙醇酸/乳酸/己内酯）三元共聚物（PGLC）（分子量 8 万）3 分、二氟甲烷 22 分和成纤维细胞生长因子（FGF）万分之四分制备内径为 3.5 毫米，壁厚为 0.20 毫米，其中呈大孔结构的外层厚度 0.18 毫米，呈小孔结构的内层厚度 0.02 的神经再生诱导支架。

截取 15 毫米由上述方法制得的神经再生诱导支架，并在距支架两端 2.5 毫米处用热针各开 2 个直径为 0.2 毫米的小孔，在采用通常医用的酒精浸泡方法灭菌消毒后，分别套入已进入麻醉状态、且有 10 毫米缺损、体重为 5 公斤的二岁雄性猕猴的坐骨神经（远、近）两端，套入深度各为 2.5mm，然后用 11-0 号单丝尼龙显微缝合线在距管边缘 2.5mm 处各缝三针与神经固定，最后进行肌肉和皮肤的缝合。

可以观察到用此神经再生诱导支架进行修复的猕猴坐骨神经吻合口愈合良好；术后二个月神经再生诱导支架被完全吸收。再生神经剖面观察表明：神经干的外膜较厚，纤维密集，轴突直径较粗，髓鞘较厚；吻合口处再生神经纤维光滑平直、且再生神经纤维生长良好。

#### 实施例 4

与实施例 1 相同方法与步骤，但采用（按中国发明专利 ZL 92113100.3 方法制备的）聚己内酯/聚醚嵌段共聚物（PCE）（分子量 8 万）（95%重

量)与壳聚糖(5%重量)的混合物为生物降解高分子材料,用雪旺细胞代替成纤维细胞生长因子制备内径为 5.0 毫米、壁厚为 1.0 毫米,其中呈大孔结构的外层厚度 0.90 毫米,呈小孔结构的内层厚度 0.10 的神经再生诱导支架。

- 5 截取 75 毫米由上述方法制得的神经再生诱导支架,并在距支架两端 2.5 毫米处用热针各开 2 个直径为 0.2 毫米的小孔,在采用通常医用的福尔马林蒸汽熏蒸方法灭菌消毒后,分别套入已进入麻醉状态、且有 70 毫米缺损、出生三个月体重为 5 公斤的健康、雄性绵羊的坐骨神经(远、近)两端,套入深度各为 2.5mm,然后用 11-0 号单丝尼龙显微缝合线在距管边缘 2.5mm 处各缝三针与神经固定,最后进行肌肉和皮肤的缝合。

- 可以观察到用此神经再生诱导支架进行修复的绵羊坐骨神经吻合口愈合良好;术后六个月神经再生诱导支架被完全吸收。再生神经剖面观察表明:神经干的外膜较厚、纤维密集,轴突直径较粗、髓鞘较厚;15 吻合口处再生神经纤维光滑平直,且再生神经纤维生长良好。

#### 实施例 5

- 与实施例 1 相同方法与步骤,但采用(按中国发明专利申请号 98102212X 方法制备的)聚己内酯/聚酯/聚乳酸三元共聚物(PCEL)(分子量 9 万)4 分、二氯甲烷 21 分和神经细胞万分之一制备内径为 3.0 毫米、壁厚为 1.0 毫米,其中呈大孔结构的外层厚度 0.90 毫米,呈小孔结构的内层厚度 0.10 的神经再生诱导支架。

- 截取 35 毫米由上述方法制得的神经再生诱导支架,并在距支架两端 2.5 毫米处用热针各开 2 个直径为 0.2 毫米的小孔,在采用通常医用的福尔马林蒸汽方法灭菌消毒后,分别套入已进入麻醉状态、且有 30 毫米缺损、出生三个月体重为 5 公斤的健康、雄性绵羊的尺神经(远、近)两端,套入深度各为 2.5mm,然后用 11-0 号单丝尼龙显微缝合线在距管边缘 2.5mm 处各缝二针与神经固定,最后进行肌肉和皮肤的缝合。

- 可以观察到用此神经再生诱导支架进行修复的绵羊坐骨神经吻合口愈合良好;术后六个月神经再生诱导支架被完全吸收。再生神经剖面

观察表明：神经干的外膜较厚、纤维密集，轴突直径较粗、髓鞘较厚；吻合口处再生神经纤维光滑平直、且再生神经纤维生长良好。

#### 实施例 6

与实施例 4 相同方法与步骤，按实施例 4 的方法与步骤，但采用聚 L-乳酸 (PLLA) (分子量 6 万) (95%重量) 与明胶 (5%重量) 4 分、二氯甲烷 21 分和成纤维细胞生长因子 (FGF) 万分之五制备内径为 5.0 毫米、壁厚为 1.0 毫米，其中呈大孔结构的外层厚度 0.90 毫米，呈小孔结构的内层厚度 0.10 的神经再生诱导支架。

截取 75 毫米由上述方法制得的神经再生诱导支架，并在距支架两端 2.5 毫米处用热针各开 2 个直径为 0.2 毫米的小孔，在采用通常医用的福尔马林蒸汽方法灭菌消毒后，分别套入已进入麻醉状态、且有 70 毫米缺损、出生三个月体重为 5 公斤的健康、雄性绵羊的坐骨神经（远、近）两端，套入深度各为 2.5mm，然后用 11-0 号单丝尼龙显微缝合线在距管边缘 2.5mm 处各缝二针与神经固定，最后进行肌肉和皮肤的缝合。

可以观察到用此神经再生诱导支架进行修复的绵羊坐骨神经吻合口愈合良好；术后六个月神经再生诱导支架被完全吸收。再生神经剖面观察表明：神经干的外膜较厚、纤维密集，轴突直径较粗、髓鞘较厚；吻合口处再生神经纤维光滑平直、且再生神经纤维生长良好。

#### 实施例 7

同实施例 2 的方法与步骤，在聚 DL-乳酸 (PDLLA) 神经再生诱导支架内再覆盖一层胶原蛋白。

截取 15 毫米由上述方法制得的神经再生诱导支架，并在距支架两端 2.5 毫米处用热针各开 2 个直径为 0.2 毫米的小孔，在采用通常医用的环氧乙烷方法灭菌消毒后，分别套入已进入麻醉状态、且有 10 毫米缺损、体重为 300 克左右的成年健康、雄性 SD 大鼠的坐骨神经（远、近）两端，套入深度各为 2.5mm，然后用 11-0 号单丝尼龙显微缝合线在距管边缘 2.5mm 处各缝一针与神经固定，最后进行肌肉和皮肤的缝合。

经此神经再生诱导支架修复的大鼠坐骨神经吻合口愈合良好；术后

三个月神经再生诱导支架被完全吸收。再生神经剖面观察表明：神经干的外膜较厚、纤维密集，轴突直径较粗、髓鞘较厚；吻合口处再生神经纤维光滑平直、且再生神经纤维生长良好。

#### 实施例 8

5 采用由藻酸钠 4 分和蒸馏水 96 分所配成的溶液 25 分，加入硷性成纤维细胞生长因子（b-FGF）万分之五分，搅拌均匀后在 4℃ 冰箱消泡，而后将此含有硷性成纤维细胞生长因子的藻酸钠溶液涂复于外径为 2 毫米的聚四氟乙烯模具上，用 4%氯化钙水溶液固化，而后真空干燥，待完全干燥，再按同样方法在已干燥的藻酸钙层外再涂复一层含硷性成  
10 纤维细胞生长因子的藻酸钠水溶液及用 4%氯化钙水溶液固化，真空干燥。待完全干燥后将此含有硷性成纤维细胞生长因子的藻酸钙神经再生诱导支架从聚四氟乙烯模具上剥下，得到内径为 2 毫米、壁厚为 0.2 毫米，其中呈大孔结构的外层厚度 0.15 毫米，呈小孔结构的内层厚度 0.05 的神经再生诱导支架。

15 截取 25 毫米由上述方法制得的神经再生诱导支架，并在距支架两端 2.5 毫米处用热针各开 2 个直径为 0.2 毫米的小孔，在采用通常医用的 γ 射线辐照方法灭菌消毒后，分别套入已进入麻醉状态、且有 20 毫米缺损、体重为 300 克左右的成年健康、雄性 SD 大鼠的坐骨神经（远、近）两端，套入深度各为 2.5mm，然后用 11-0 号单丝尼龙显微缝合线  
20 在距管边缘 2.5mm 处各缝一针与神经固定，最后进行肌肉和皮肤的缝合。

经此神经再生诱导支架修复的大鼠坐骨神经吻合口愈合良好；术后三个月神经再生诱导支架被完全吸收。再生神经剖面观察表明：神经干的外膜较厚、纤维密集，轴突直径较粗、髓鞘较厚；吻合口处再生  
25 神经纤维光滑平直、且再生神经纤维生长良好。

#### 实施例 9

共聚（乳酸/乙醇酸）（PLGA）（分子量 11 万）2 分，用二氯甲烷 23 分溶解后加入神经生长因子（NGF）万分之四分，搅拌均匀后在 4℃ 冰箱消泡，而后将此含有神经生长因子的共聚（乙醇酸/L-乳酸）的二氯  
30 甲烷溶液涂复于外径为 2 毫米的聚四氟乙烯模具上，控制气流速度，

使二氯甲烷挥发。待完全干燥后，再按上述方法在已干燥的涂层外再涂复一层含生长因子的共聚（乳酸/乙醇酸）的二氯甲烷溶液。控制气流速度，使二氯甲烷挥发后将。待完全干燥后再涂覆含有致孔剂的 PLGA 溶液。待完全干燥后，将此含有神经生长因子的共聚（乳酸/乙醇酸）神经再生诱导支架从聚四氟乙烯模具上剥下，在室温真空烘箱内保持 48 小时以完全除尽溶剂，得到内径为 2 毫米、壁厚为 0.2 毫米，其中呈大孔结构的外层厚度 0.15 毫米，呈小孔结构的内层和中间层厚度 0.05 毫米具有三层结构的神经再生诱导支架。

同实施例 1 的方法进行消毒灭菌及进行 20 毫米神经缺损修复，结果表明：经此神经再生诱导支架修复的大鼠坐骨神经吻合口愈合良好；术后两个月神经再生诱导支架被完全吸收。再生神经剖面观察表明：神经干的外膜较厚，纤维密集，轴突直径较粗，髓鞘较厚；吻合口处再生神经纤维光滑平直、且再生神经纤维生长良好。

#### 对照例 1

完全按实例 1 的方法、用量及步骤，但用共聚（L-乳酸/DL-乳酸）（PLLA-co-PDLLA）为生物降解高分子、且不添加神经生长因子（NGF）。将由此制备的神经再生诱导支架用于对大鼠进行 20 毫米断缺坐骨神经的修复。结果虽然术后两个月此神经再生诱导支架已被完全吸收、且吻合口愈合良好、吻合口处再生神经纤维光滑平直、神经纤维生长良好，但再生神经剖面观察表明：神经干的外膜较薄、纤维稀疏，轴突直径较细，髓鞘较薄。

#### 对照例 2

完全按实例 2 的方法、用量及步骤，但用聚己内酯（PCL）为生物降解高分子，且任二氯甲烷自由挥发，待完全干燥后，得到无孔结构的神经再生诱导支架。将由此制备的神经再生诱导支架用于对大鼠进行 10 毫米断缺坐骨神经的修复。结果虽然术后三个月此神经再生诱导支架已被完全吸收、且吻合口愈合良好、吻合口处再生神经纤维光滑平直、神经纤维生长良好，但再生神经剖面观察表明：神经干的外膜较薄、纤维稀疏，轴突直径较细，髓鞘较薄。

#### 对照例 3

- 5 完全按实例 2 的方法，用量及步骤制备神经再生诱导支架，但不在距支架两端 2.5 毫米处开孔，在采用通常医用的环氧乙烷方法灭菌消毒后，直接分别套入已进入麻醉状态、且有 10 毫米缺损、体重为 300 克左右的成年健康、雄性 SD 大鼠的坐骨神经（远、近）两端，套入深度各为 2.5mm，未经缝合直接进行肌肉和皮肤的缝合。结果发现用这样的神经再生诱导支架进行修复，由于神经端从神经再生诱导支架内脱出，因而吻合口不能愈合或生长扭曲、神经修复失败。

00.08.17

说明书附图

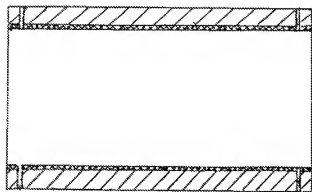


图 1

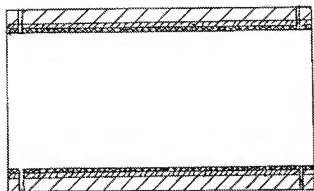


图 2

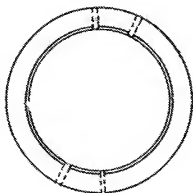


图 3